泌尿紀要29巻1号
1983年1月

前立腺再燃癌 Stage D に対する Tegafur の長期投与効果について

春日部市立病院泌尿器科
吉田謙一郎・根岸　壮治・小林　信幸
大宮赤十字病院泌尿器科
斉藤　　隆・大和田文雄・安島　純一
埼玉県立がんセンター泌尿器科
佐竹　一郎・田利　清信

EFFECTS OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF TEGAFUR ON PATIENTS WITH RELAPSING ADVANCED CARCINOMA (STAGE D) OF THE PROSTATE

Ken-Ichiro YOSHIDA, Takeharu NEGISHI and Nobuyuki KOBAYASHI
From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital
Takashi SAITO, Fumio OWADA and Jun-Ichi AJIMA
From the Department of Urology, Omiya Red Cross Hospital
Ichiro SATAKE and Kiyonobu TARI
From the Department of Urology, Saitama Cancer Centre

Daily 600 mg of Tegafur, in addition to antiandrogen therapy, was administered to 20 patients with relapsing prostatic carcinoma at stage D. Thirteen of the patients died and 7 patients are still alive. These patients were evaluated according to the objective response criteria of NPCP. Three patients showed partial regression, 9 patients showed stable prognosis and 8 patients showed progression. The patients who died had a mean survival duration of 77 weeks, which is longer than in other reports on the treatment of relapsing prostatic carcinoma. No severe toxicity was observed in any of the patients. These findings suggest that Tegaful is effective for the treatment of relapsing prostatic carcinoma.

Key word: Relapsing prostatic carcinoma

はじめに

前立腺癌患者に対する estrogen 投与と除睾術は Huggins[1]の抗男性 hormone 療法に基づく治療法として，今まで優れた成績をあげてきている[2~4]．しかし症例の中にはやがてこの治療法に反応せず癌の進行する再燃例が少なくなく[5]，これに対する治療法が現在前立腺癌治療における課題の1つとなっている．

再燃癌に対しては抗悪性腫瘍剤投与を含むさまざまの治療法が試みられており，cyclophosphamide, vincristine, 5-FU などは単独投与にてもその有効性が確認されている[6]．

Tegafur, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil は 5-FU の masked compound であり，さまざまの腺癌でその効果が認められているが，著者は stage Dを呈する前立腺再燃癌に対し抗男性 hormone 療法に加え Tegafur (fental 細粒，カネボウ薬品) の長期経口投与をおこない，その有効性を検討したので報告する．

対象症例

1973年より1982年6月30日までの約10年間に春日部

Table 1. 再燃までの治療法

症例	初回治療時 年齢	Stage	再燃までの治療法		再燃までの期間	再燃の様式 前立腺部	主な転移部
1 K.C	80	A		Hex*	1年	+	骨
2 O.K	75	C	除睾術	Hex	4年7ヵ月	+	骨
3 Y.K	75	D	除睾術	Hex	1年4ヵ月	−	骨
4 I.Y	58	C		Hex	5年7ヵ月	−	骨
5 S.S	77	D	除睾術	Hex	1年1ヵ月	−	骨
6 I.A	69	D	除睾術	Hex	9ヵ月	+	骨
7 A.B	66	D	除睾術	Hex	3年5ヵ月	−	骨
8 I.M	69	C	前立腺全摘術 骨盤腔 3500 Rad.	Des**	3年10ヵ月	−	骨
9 N.K	57	D	除睾術	Hex	2年2ヵ月	−	骨
10 S.S	68	D	除睾術	Hex	1年1ヵ月	+	頚部リンパ節
11 F.N	62	C	前立腺^{60}Co(量不明)	Des	1年	−	骨
12 S.Y	69	D		Des	2年5ヵ月	−	骨
13 F.Y	67	D	除睾術	Hex	2年7ヵ月	−	骨
14 N.K	67	D	除睾術	Hex	5ヵ月	−	骨
15 A.R	72	D	除睾術	Hex	5ヵ月	−	骨
16 N.M	73	D	除睾術	Hex	7ヵ月	−	骨
17 S.K	71	A		Hex	1年6ヵ月	−	骨
18 M.Y	68	D	除睾術	Hex	2年	−	骨
19 O.N	62	D	結核にて除睾***	Hex	4年10ヵ月	−	骨
20 Y.S	66	B		Hex	3年8ヵ月	+	骨

* Hexestrol

** Diethylstilbestrol Sodium phosphate

*** 前立腺癌発症前に結核性副睾丸にて既に除睾している。

Table 2. 再燃後の治療法

症例	再燃後の治療法			他覚所見の改善	生存期間	転帰*
	新たな抗男性hormone療法	放射線療法	その他			
1 K.C	除睾術	—		骨転移巣縮少 Al-P 正常化	83週	生存
2 O.K		—		骨転移巣安定	91週	生存
3 Y.K		—		骨転移巣安定 Acid-P 正常化	40週	生存
4 I.Y	—**	—		骨転移巣安定	40週	生存
5 S.S		胸椎へ ^{60}Co 6000 Rad		骨転移巣安定	106週	脳内出血にて死亡
6 I.A		前立腺へ ^{60}Co 5000 Rad		骨転移巣安定	99週	生存
7 A.B		腰椎へ Linac 3000 Rad		悪化	69週	癌死
8 I.M	除睾術	腰椎へ Linac 1800 Rad	CDDP▲	悪化	91週	生存
9 N.K	—	胸腰椎へ Linac 4000 Rad		骨転移巣安定 Acid-P 低下	73週	死亡
10 S.S		—		リンパ節転移縮少	42週	死亡
11 F.N	除睾術	—		骨転移巣縮少	99週	敗血病にて死亡
12 S.Y	—**	胸腰椎へ Linac 3000 Rad	CDDP▲	骨転移巣縮少 Acid-P 低下	110週	死亡
13 F.Y		—		悪化	81週	癌死
14 N.K		胸腰椎へ Linac 4000 Rad		悪化	46週	死亡
15 A.R		—		悪化	26週	生存
16 N.M		—	CDDP▲	悪化	38週	肺炎にて死亡
17 S.K	— **	—		骨転移巣安定	117週	心不全にて死亡
18 M.Y		—		骨転移巣安定	69週	死亡
19 O.N		—		悪化	64週	癌死
20 Y.S	除睾術	—		悪化	93週	癌死

* 明らかな癌死と判断できないものについては死亡とした。

** 除睾術拒否症例

▲ cis-diammine dichloride platinum

市立病院，大宮赤十字病院，埼玉がんセンター病院の各泌尿器科を受診した抗男性 hormone 療法中の前立腺癌患者のうち，初回治療時には stage A～C であたが，定期的なレントゲン撮影もしくは骨シンチグラムにて stage の進行が確認され stage D にいたった7症例，また初診時すでに stage D であったが抗男性 hormone 療法にて骨転移部などの遠隔転移巣の改善がみられ，それと同時に上昇していた血中酸性 phosphatase（Acid-P と略す）が一定期間正常化した症例のうち，抗男性 hormone 療法の継続にもかかわらず転移巣での癌の再燃もしくはあらたなる遠隔転移がみられた stage D の再燃癌13症例の計20症例を対象とした．

全例とも前立腺針生検もしくは吸引生検にて確認された前立腺癌である．

これら症例の初診時における年齢，stage，再燃までの治療法，再燃までの期間および再燃の様式について Table 1 に示す．

初診時の年齢は57歳から80歳までで平均69歳であった．初回治療時 stage A であったものは2症例，stage B 1症例，stage C 4症例で，残りの13症例は stage D であり，初診時にその多くが骨転移を有する進行癌であった．前立腺癌の確定診断時より全例に対し estrogen 剤として hexestrol 30～90 mg/日 もしくは diethylstilbestrol sodium phosphate 300～600 mg/日 の継続投与をおこなった．

初回治療時に除睾術をおこなっているものは12例で全体の63%であった．抗男性 hormone 療法以外の治療法として症例8および11に対し放射線照射がおこなわれている．このうち症例8では骨盤内リンパ節郭清を含めた前立腺全摘術を施行している．

再燃までの期間は5カ月から5年7カ月までで平均2年3カ月である．stage 別でみると stage A では再燃まで1年および1年6カ月，stage B では3年8カ月，stage C では1年から5年7カ月，stage D では5カ月から4年10カ月であり，stage によるあきらかな差はみられていない．遠隔転移巣のほとんどは胸椎，腰椎，骨盤部を中心とする骨転移であるが，症例10では頸部リンパ節への転移を認めている．前立腺部での再燃のみられたものは5症例と25%であり，このうち2症例は排尿障害を訴え症例6に対しては ^{60}Co を局所照射しており，症例20に対しては TUR-P をおこない，それぞれ症状の改善がみられている．

治　療　法

治療法および治療成績の概要は Table 2 に示す．

再燃確認時より全例に対し抗男性 hormone 療法に加え Tegafur（fental 細粒）600 mg/日 の経口投与を開始した．投与期間は患者の経過観察可能な全期間とした．抗男性 hormone 療法の1つとしての estrogen 投与は再燃後とくに増量させたものはないが，初回治療時に除睾術のおこなっていなかった7症例のうち手術を拒否した3例を除く残りの4症例に除睾術をおこなった．

再燃後抗男性 hormone 療法に加え Tegafur のみの追加投与をおこなった症例は13例であり，残りの症例に対しては，これらに加え放射線照射をおこなっている．このほか症例8，12，16に対し多量の水付加のもと cis-diamine dichloride platinum（CDDP）を20～50 mg/日，4～5日間の連続投与をおこなっている．放射線照射および CDDP 投与は癌性疼痛に対するもので，これによっても疼痛の改善のみられないものに対しては下垂体アルコールブロックをおこなった症例も存在する．

治　療　成　績

前立腺の抗悪性腫瘍剤効果判定は多くの研究者が指摘するごとく困難な点が多い．ここでは転移巣の拡大，安定，縮小と，これに加え血中 Acid-P および Alkali-phosphatase（Al-P と略す）の上昇，低下，正常化を主たる判断基準とする National Prostatic Cancer Project（NPCP）の判定基準[7]に準じ objective response により効果判定をおこなうとともに再燃後の生存期間をもって効果判定をおこなった．

症例は前述したごとく Tegafur のみの追加投与をおこなった群（TF群）および Tegafur に加え放射線照射をおこなった群（TF＋R群）とに大別されるためこれにしたがい2群に分け本論をすすめる．

TF群13症例のうち死亡例は8症例である．

死亡例の再燃後の生存期間は38週から117週までで平均75週であった．生存例の生存期間は6月30日現在平均56週である．これらの objective response をみると，progression（P）をおこしたもの5症例（症例13，15，16，19，20）でこのうち3症例（症例13，19，20）は癌死しており，症例16は肺炎にて死亡している．なお症例15はいまだ生存中である．partial regression（PR）をおこしたもの3症例（症例1，10，11）で，症例1では転移巣の縮小と Al-P の正常化よりまた症例10，11では Tegafur 投与前より Acid-P の上昇がないため転移巣の縮小の大きさよりPRと判断した．これら症例の所見の改善は Tegafur 投与後早くても2カ月以降であった．このうち2症例は死亡している

Table 3. objective response

	PR*	S**	P***	計
TF群	3	5	5	13
TF＋R群	0	4	3	7
計	3	9	8	20

** Partial Regression

** Stable

*** Progression

が症例11では褥創からの感染による敗血症がその原因であり，症例10では頸部リンパ節の著明な縮小がみられたが死亡している．症例2，3，4および17，18は骨の石灰化像の安定また骨シンチグラムにて転移巣の拡大のみられないこと，また Acid-P の低下から stable（S）と判断した．

ＴＦ＋Ｒ群は７症例でうち死亡例は５症例である．死亡例の再燃後の生存期間は46週から110週までで平均81週である．症例６，８はいまだ生存中で６月30日現在その生存期間はそれぞれ99週および91週である．ＴＦ＋Ｒ群においては放射線照射の影響により他覚所見の改善の程度および時期は修飾されるが，progression をおこしたもの３症例で，うち２症例は癌死している．症例12では骨転移巣は縮小したが上昇した Acid-P が正常化するまでにいたらず，症例５，６，９ともＳと判断した．

両群の治療効果をまとめると Table 3 のごとくである．反応症例数（ＰＲ＋Ｓ）をみるとＴＦ群で60％，ＴＦ＋Ｒ群で57％と両群において差はなく全体でも60％の反応を示した．再燃後の生存期間は13例の死亡例では平均77週であり，７症例の生存例では６月30日現在52週である．

考　　察

前立腺癌に対する estrogen 投与はほかの悪性腫瘍に対する化学療法に比しその有効性が高いとされているが[2~5]，長期観察した場合その予後はかならずしも良好とはいいがたい．ここに再燃癌の問題が存在するわけである．前立腺癌再燃のうちもっとも多いものは抗男性 hormone 療法としての estrogen 投与が充分に継続されていない場合である．とくに除睾術のおこなわれていない場合には estrogen 投与の中断により急速に癌の再燃進展がおこるものと考えられる．このため著者は初回治療時において抗男性 hormone 療法の１つとしてすみやかに除睾術をおこなうべきと考えている．今回ここで報告した症例の大部分は初回治療時に除睾術を受けており，確実な経過観察をしている点からも癌再燃の原因として不充分な抗男性 hormone 療法に帰することは難しい．いっぽう竹内らは充分な estrogen 投与をおこなっても全体の10％は癌の再燃がみられるとのべており[8]，多彩な組織像を示す前立腺癌のうち，わずかな hormone 非依存性の部分が抗男性 hormone 療法に抵抗増殖し進行癌にいたるものと考えられる[9]．かかる症例に対しては抗悪性腫瘍剤の併用が望ましい．

前立腺癌の再燃例に対する抗悪性腫瘍剤投与の試みは，米国 NPCP により1972年以来系統的におこなわれている．P_{100} では 5-FU と Cytoxan[7]，P_{200} では Estracyte と Streptozotocin[7]，P_{300} では Estracyte ＋Leo 1031 と Leo 1031[7]が比較検討され，これらの protocol study から 5-FU は Cytoxan と同様な有効率を示すとされた．しかし副作用でみると 5-FU は Cytoxan よりやや強く，このため P_{100} 以降の protocol study から 5-FU は除外されている．このほか前立腺癌に有効な薬剤として CDDP[10], vincristine[6], bleomycin[11], cyclophosphamide[6,12] などが報告されているが，患者の大部分が高齢者であることを考えると，上記のような副作用の強い薬剤の長期投与は困難である．

Tegafur は 5-FU の N_1 の位置に tetrahydrofuran が結合したもので，その効果は 5-FU とほぼ同様であるが毒性は 1/4～1/7 とすくなく[13]，骨髄および免疫抑制もすくないことから，長期投与をおこなううえで有用な抗悪性腫瘍剤である．その作用機序は体内代謝物である化ピリミジンの DNA 合成阻害によるもので，一定以上の濃度に長期間腫瘍組織を接触させることにより殺細胞効果がえられるとされている[14]．臨床的には Tegafur 400～800 mg/日がこれにあたるとされており，われわれは Tegafur 600 mg/日 の投与をおこなったわけである．臨床的に効果発現の時期をみると他覚所見の改善は早くとも投与後２カ月以降であり，Tegafur の効果が時間依存性であることを物語っている．

前立腺に Tegafur を使用した報告は散見されるが[15]，進行癌に用いたものはすくない．宮川ら[16]は futraful ＋ cyclophosphamide ＋ vincristine，森下ら[17]は mitomycin C ＋ futraful ＋ OK-432 の三者併用療法を進行癌に用い，その有効性を報告しているが症例はそれぞれ５症例であり比較検討するに充分とは言いがたい．

NPCP の P_{100} study において 5-FU の反応症例数は36%, Cytoxan のそれは46%と報告されており, われわれの症例においてはＴＦ群およびＴＦ＋Ｒ群で, それぞれ60%および56%の反応症例数が得られており, 5-FU および Cytoxan より良い値が得られている. また全症例について特記すべき副作用はなんらみられておらず前立腺癌再燃例に対し有効な薬剤といえる.

Scott ら[18]は再燃後の生存期間を26週と報告しており, P_{100} study における 5-FU 投与群では55週 Cytoxan 投与群では58週との報告[7]がみられている. 本邦においても前述した宮川ら[16]は約1年としているが, われわれの症例では再燃後の生存期間は77週であり, 今までの報告より長期の延命効果がみられている. 臨床例については, 症例個々の年齢, 合併症の有無などで一率にその効果をほかと比較検討することは難しい所であるが, すくなくとも positive な延命効果がえられたと判定できよう.

今回前立腺組織については吸引生検により癌と診断されたものが多く, 組織像と再燃との関係を言及できなかったが, さらに症例をふやしその関係を報告したいと考えている.

文　　献

1) Huggins C Hodges C V: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Reserch **1**: 293～297, 1941
2) 市川篤二：前立腺癌の統計的観察. 日泌尿会誌 **50**: 633～640, 1959
3) 竹内弘幸：進行性前立腺癌の抗男性ホルモン療法とくにその延命効果. 癌の臨床 **19**: 456～463, 1973
4) 熊本悦明・丸田　浩・青山竜生：前立腺癌の Antiandrogen therapy 主として Estrogen 投与の意義. 癌の臨床 **19**: 445～450, 1973
5) 大塚　薫：前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. 日泌尿会誌 **70**: 1210～1220, 1979
6) Slavik M and Carter SK: Single agents in prostatic cancer, a quick review. Prepared for National Prostatic Cancer Project. Gerald P. Murphy, M. D., D. Sc., Chairman Grant No. CA-14091-01 National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1972
7) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson D, Prout GR Jr, Loening S, Soloway M, deKernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). Cancer **45**: 1973～1946, 1980
8) 竹内弘幸・山内昭正：前立腺癌の hormone 療法における継続的 estrogen 投与の意義に関する臨床的研究. 日泌尿会誌 **69**: 1552～1561, 1978
9) 島崎　淳・片山　喬・眞田寿彦・大塚　薫・脇坂正美・服部義博：前立腺癌治療の最近の動向. 日本医事新報 **2797**: 15～20, 1977
10) Yagota A, Watson RC, Natabe Natale RB, Barzell W, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminedichloride platinum Ⅱ. Cancer **44**: 1553～1562, 1979
11) 久住治男・黒田恭一・塚原健治・宮崎公臣・打林忠雄・小坂哲志・田谷　正・亀田健一：前立腺癌に対する Peplomycin の臨床効果. 泌尿紀要 **27**: 1125～1132, 1981
12) Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J and Bateman JR: Cyclophosphamide verus the combination of adriamycin, 5-fluorouracil and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer. Cancer **42**: 2546～2552, 1978
13) 薮内洋一・納　庸子・滝川勝雄・藤井毅彦・尾崎隆・播磨耕介：制癌剤 N-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, FT-207 の一般薬理作用. 応用薬理 **5**: 569～584, 1971
14) 下山正徳：吉田肉腫並びに L-1210 mouse leukemia 培養細胞に対する各種制癌剤の殺細胞作用に就いて. FT-207 研究会記録. 第1版 99～101, 1973, 大鵬薬品
15) 岡田謙一郎・池田達夫・小松洋輔・吉田　修：N_1-(2'-Tetrahydrofuryl) 5-fluorouracil (Futraful) による泌尿器科領域悪性腫瘍の治療について. 癌と化学療法 **5**: 605～613, 1978
16) 宮川美栄子・岡田謙一郎・山内民男・吉田　修：抗男性ホルモン療法に再燃した前立腺癌進行例に対する多剤併用療法の経験. 泌尿紀要 **27**: 1297～1301, 1981
17) 森下直由・南　祐三・居原　健：前立腺癌の免疫化学療法. 日泌尿会誌 **72**: 973～978, 1981

18) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, Gibbons RP, Prout GR, Joiner JR, Saroff J and Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: Results of first national randomized study. J Urol **114**: 909～911, 1975

(1982年8月25日迅速掲載受付)

腸溶、フトラフールE顆粒新発売。たゆまざる研究の結果、長時間効果持続・長期連続投与可能な腸溶顆粒が、またひとつ加わりました。フトラフールの5剤型が遂に完成しました。

フトラフールズポ・ズポS
3つの吸収経路

完成5剤型 ●注、カプセル、ズポ、細粒、E顆粒(新発売)

抗悪性腫瘍剤　健保適用

フトラフール®

Futraful　(FT-207)一般名 Tegafur

1. **フトラフール**は主に肝臓で活性化され、活性物質である5-FU、FUR、FUMPの濃度が長時間持続します。この長時間持続性は代謝拮抗剤による癌化学療法において極めて重要なことです。
2. **フトラフール**はmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
3. 初回治療にも非初回治療にも有効であり、癌化学療法における寛解導入のみならず、寛解強化療法、寛解維持療法として使用され特に病理組織学的に腺癌と診断された症例に有効です。

TAIHO 大鵬薬品工業株式會社
〒101　東京都千代田区神田司町2－9